UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pédiatrie et génétique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Pierre E. FERRIER

PROLACTINE PLASMATIQUE, HORMONE THYREO-STIMULANTE (TSH) ET LEUR REPONSE AU FACTEUR HYPOTHALAMIQUE DE SECRETION DE LA TSH (TRF)

PLASMA PROLACTIN (PRL), THYROTROPIN (TSH) AND RESPONSE TO THYROTROPIN RELEASING FACTOR (TRF) IN INFANTS AND CHILDREN WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM : COMPARISON WITH NORMAL CHILDREN AND PATIENTS WITH TSH DEFICIENCY

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Susanne SUTER (STRICKER)

de

Zoug

Thèse No 3588

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de pédiatrie et génétique

FACULTE DE MEDECINE
Professeur Pierre E. FERRIER

PROLACTINE PLASMATIQUE, HORMONE THYREO-STIMULANTE (TSH) ET LEUR REPONSE AU FACTEUR HYPOTHALAMIQUE DE SECRETION DE LA TSH (TRF)

PLASMA PROLACTIN (PRL), THYROTROPIN (TSH) AND RESPONSE TO THYROTROPIN RELEASING FACTOR (TRF) IN INFANTS AND CHILDREN WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM : COMPARISON WITH NORMAL CHILDREN AND PATIENTS WITH TSH DEFICIENCY

THESE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Susanne SUTER (STRICKER)

de

Zoug

Thèse No 3588

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1977

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur Pierre Ferrier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 26 mai 1977

Le doyen :
Marcel Jenny

Thèse No 3588



Nous remercions le professeur Pierre E. Ferrier de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant la direction de cette thèse. Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

Toute notre gratitude va aux professeurs Selna Kaplan et Melvin Grumbach (Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, University of California School of Medicine, San Francisco) pour leur aide généreuse et les précieux conseils qu'ils nous ont prodigués.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545927_0023

INTRODUCTION

L'association d'hypothyroïdie primaire et de galactorrhée est un syndrome bien connu chez l'adulte et chez l'enfant. Il représente une entité clinique importante qui a favorisé l'hypothèse que dans l'hypophyse humaine existe une prolactine séparée de l'hormone de croissance. Dans ce syndrome, une élévation du taux de la prolactine a été postulée et puis démontrée chez des femmes avec une hypothyroïdie primaire, une aménorrhée et une galactorrhée, et récemment chez deux enfants avec hypothyroïdie primaire, puberté précoce et galactorrhée. Tashjian a pu expliquer cette augmentation de la prolactine en découvrant qu'in vitro le TRF stimule non seulement la sécrétion de la TSH mais également celle de la prolactine dans des cellules hypophysaires en culture. Depuis lors, ceci a été confirmé chez l'homme et de nombreuses tentatives de trouver les mécanismes physiologiques qui règlent la sécrétion de prolactine ont été faites. Plusieurs travaux ont également été faits pour essayer d'éclaircir la relation entre la sécrétion de prolactine et de TSH et celle des hormones thyroïdiennes. Actuellement, il semble de plus en plus évident que le TRF peut être une hormone physiologique stimulant la sécrétion de la prolactine. En plus, la sécrétion de prolactine est probablement sous une inhibition constante par une substance hypothalamique appelée PIF (prolactin release inhibiting factor), qui n'a pas encore pu être isolée. La régulation de la TSH est bien connue : les hormones thyroïdiennes ont un "feedback" négatif au niveau de l'hypophyse et elles modifient la réponse de l'hypophyse au TRF.

Chez l'adulte avec hypothyroïdie primaire sans galactorrhée, il est rare de trouver des taux élevés de prolactine. Nous présentons dans ce travail nos observations sur les taux de base de la prolactine et de la TSH et leur réponse au TRF chez des enfants atteints d'hypothyroïdie primaire sans galactorrhée ; ils sont comparés aux valeurs chez l'enfant normal, chez des enfants présentant un déficit en TSH et d'autres ayant une hyperthyroïdie.

PATIENTS ET METHODES

La prolactine plasmatique et la TSH ont été étudiées dans 5 groupes d'enfants :

1) 32 enfants normaux. Age : 5 ans 6 mois à 16 ans 11 mois. La T_4I était normale chez tous (3.5 - 9.5 microgr.%).

2) 20 enfants avec hypothyroïdie primaire non traitée sans galactorrhée. 5 avaient une hypothyroïdie congénitale (3 athyréoses, 2 un défaut de synthèse d'hormones thyroïdiennes), 9 une thyroïde dysgénétique, 6 une hypothyroïdie secondaire à une thyroïdite de Hashimoto. Age : 7 1/2 semaines à 15 ans. T_4I : 0.3 - 2 microgr.%.

3) 15 enfants avec une insuffisance hypothalamo-hypophysaire idiopathique (= hypothyroïdie tertiaire). Tous avaient une déficience en TSH et en hormone de croissance, 11 une déficience en ACTH et un seul avait un diabète insipide. Age : 1 an 10 mois à 21 ans 9 mois. T_4I : 0.8 - 3.4 microgr.%.

4) 10 enfants avec une insuffisance hypophysaire secondaire à une tumeur : 9 avaient un craniopharyngiome, un avait une histiocytose X. 4 étaient hypothyroïdiens avant l'intervention chirurgicale. 5 patients ont été étudiés après hypophysectomie totale ou partielle. Age : 8 ans 5 mois à 21 ans 7 mois. T_4I avant l'intervention : 0.8 - 7.4 microgr.%.

5) 8 enfants avec une hyperthyroïdie. Age : 7 ans 4 mois à 17 ans 8 mois. T_4I : 10.1 - 13.9 microgr.%.

Nous avons mesuré la TSH et la prolactine plasmatique chez tous nos malades. Chez 6 malades avec une hypothyroïdie non traitée, nous avons mesuré prolactine et TSH après injection de 200 microgr. de TRF synthétique. Les résultats obtenus chez ces malades ont été comparés avec ceux de 13 enfants normaux, et 13 enfants avec une insuffisance hypothalamo-hypophysaire.

La prolactine plasmatique a été mesurée par un radioimmunoassay qui utilise comme standard la prolactine humaine (Lewis) et comme marqueur un sérum anti-prolactine ovine, qui donne une réaction croisée complète avec la prolactine humaine. Les taux de prolactine plasmatique mesurés par cette méthode sont identiques à ceux obtenus par un assay homologue. La TSH plasmatique a été mesurée par la méthode décrite par Costom et al (24). La T_4I a été déterminée selon la méthode de Murphy-Pattee. Nous avons reçu la TRF synthétique grâce à l'obligeance du Dr. R. Guillermin du Salk Institute, La Jolla, Californie.

Pour les analyses statistiques, nous avons utilisé le test de Student pour valeurs appariées et non appariées et la méthode des "moindres carrés" pour la régression. Des valeurs en-dessous de 1 ont été considérées comme = 1. Les résultats sont présentés en moyenne $\pm$ une déviation standard ($\pm$ 1 écart-type).

RESULTATS :

Prolactine et TSH : dans le Groupe 1, la valeur d'un seul sujet était en-dessus de 15 ng/ml et il n'y avait pas de différence significative entre les garçons et les filles. Parmi les 20 malades avec une hypothyroïdie primaire, 8 avaient une prolactine plasmatique en-dessus de 22 ng/ml (normaux 5.8 $\pm$ 0.7 ng/ml). Il n'y avait pas de rapport entre les taux élevés de prolactine et l'étiologie de l'hypothyroïdie, l'âge ou le sexe du malade. Dans les groupes 2 et 3, les valeurs moyennes de la prolactine étaient significativement plus élevées que chez les sujets normaux : groupe 2 : 21.7 $\pm$ 3.5 ng/ml ; $p \ll 0.001$; groupe 3 : 12.7 $\pm$ 3.1 ng/ml ; $p < 0.01$. En comparant des enfants avec des taux identiques de T_4I, les valeurs du groupe 2 étaient significativement plus élevées que celles du groupe 3 : < 0.02. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 1 et 5.

La TSH était très élevée (moyenne 637 $\pm$ 181 microU/ml) comparée à tous les autres groupes (p variant entre < 0.002 et < 0.05). La transformation

logarithmique a été utilisée pour comparer les valeurs de TSH des groupes 1 et 2 ($p < 0.001$). Il existait une corrélation significative entre l'élévation du taux de la prolactine et celle de la TSH ($r = 0.708$, $p < 0.001$).

Chez 4 sur 8 malades du groupe 2 qui avaient des valeurs de prolactine élevées, le taux baissait avec un traitement de substitution thyroïdienne. Chez les enfants avec une tumeur, la prolactine était très abaissée ou non mesurable après hypophysectomie partielle ou totale.

Stimulation au TRF

a) Hypothyroïdie primaire : 6 enfants ont été étudiés, 4 avaient une élévation exagérée de prolactine après injection de TRF. Deux de ces malades avaient des valeurs de base anormalement élevées. Deux autres avec des valeurs de base normales avaient une réponse normale. Le taux moyen de prolactine avant TRF était de 17.5 $\pm$ 4.1 ng/ml, la réponse maximale moyenne 68.3 $\pm$ 13.7 ng/ml et à 120 minutes il y avait un abaissement à 26.1 $\pm$ 5.3 ng/ml. Tous les 6 malades testés avaient une réponse exagérée de la TSH avec une valeur maximale moyenne de 1173 $\pm$ 175 microU/ml, la moyenne avant l'injection de TRF étant 559 $\pm$ 290 microU/ml. A 120 minutes, la TSH moyenne était à 748 $\pm$ 309 microU/ml. La réponse maximale de la prolactine se trouvait 20 minutes après l'injection, pour la TSH à 45 minutes, l'augmentation entre 20 et 45 minutes étant peu importante.

b) Hyperthyroïdie : 2 malades ont été étudiés. Les deux avaient une élévation de la prolactine inférieure à la normale après injection de TRF. La prolactine augmentait de 5.1 et 5.8 ng/ml à 15 et 16.2 ng/ml et retombait à 7.2 et 4.7 ng/ml à 120 minutes. Il n'y avait pas d'augmentation de la TSH.

Chez les enfants normaux, on observe une élévation de 4 fois le taux de base de la prolactine après injection de TRF et à 120 minutes, les valeurs restent légèrement élevées. Il y a également une élévation de 4 fois le taux de base de la TSH entre 20 et 30 minutes.

Dans l'insuffisance hypothalamo-hypophysaire, l'augmentation de la prolactine est comparable à celle chez les enfants normaux, mais pour la TSH, la valeur maximale est atteinte seulement à 45 minutes et le taux reste élevé jusqu'à 120 minutes. Ces résultats chez l'enfant normal et dans l'insuffisance hypothalamo-hypophysaire sont le sujet d'une autre publication.

DISCUSSION

Hypothyroïdie primaire : 40% de nos malades avaient une prolactine plasmatique supérieure à 22 ng/ml avant le début du traitement, mais cliniquement, ils ne se distinguaient pas des autres avec une prolactine normale. Les taux élevés n'étaient pas non plus liés à l'âge ou au sexe du patient.

Il a été postulé que dans l'hypothyroïdie primaire, la maturation sexuelle est avancée et non retardée si on la compare à l' âge osseux du malade au lieu de l'âge chronologique, et que les taux augmentés de prolactine pourraient stimuler la sécrétion de la FSH et dans un moindre degré de LH. Nous n'avons pas observé de différence clinique de la maturation sexuelle des enfants avec une prolactine élevée par rapport à ceux qui avaient un taux normal. Cependant, nous n'avons pas mesuré les gonadotrophines chez nos malades.

Malgré des taux élevés de prolactine, aucun de nos malades ne présentait une galactorrhée. Nous la trouvons dans les entités cliniques mentionnées plus haut : chez des femmes hypothyroïdiennes avec aménorrhée et galactorrhée, où le syndrome commence souvent dans la période postpartum ou après traitement contraceptif hormonal et chez des enfants hypothyroïdiens présentant une puberté précoce. Ceci nous fait penser qu'une élévation de la prolactine ne peut provoquer une galactorrhée qu'en présence d'une oestrogénisation préalable du tissu mammaire

La corrélation significative entre l'élévation de la TSH et de la prolactine suggère que cette élévation est en rapport avec le TRF : les taux élevés de prolactine seraient alors dus à une sécrétion augmentée de TRF et une sensibilité accrue de l'hypophyse au TRF. Jusqu'à ce que nous soyons capables de mesurer le TRF directement, nous n'aurons pas de preuve pour cette hypothèse.

Les cellules produisant la prolactine (= cellules lactotrophes) et les cellules produisant la TSH semblent avoir une sensibilité différente au TRF et à l'effet suppresseur des hormones thyroïdiennes. La TSH était augmentée chez tous nos malades, la prolactine seulement dans 40%. Sous traitement, les taux élevés de prolactine se normalisaient seulement chez 4 sur 8 malades, alors que la TSH était normalisée dans tous les cas. Chez l'adulte également, la TSH descend plus rapidement que la prolactine dans le syndrome hypothyroïdie-aménorrhée et galactorrhée. En plus, la réponse de la TSH au TRF était augmentée chez tous nos malades en contraste avec la sécrétion de prolactine qui n'était augmentée que chez 4 sur 6 patients. La suppression de la réponse au TRF chez nos malades hyperthyroïdiens de la TSH complète avec une réponse de la prolactine encore présente va dans le même sens.

Insuffisance hypothalamo-hypophysaire : le taux de base moyen de prolactine chez ces malades étaient significativement plus élevés que chez les enfants normaux, mais la comparaison avec les patients présentant une hypothyroïdie primaire était significative seulement quand on comparait des enfants avec des valeurs de T_4I identiques. Après injection de TRF, l'augmentation de la TSH était retardée et prolongée, par contre l'augmentation de la prolactine était normale. Chez ces malades déficients en hormones hypothalamiques, ceci pourrait s'expliquer par une diminution du PIF (Prolactin inhibiting factor), dont l'existence n'a pas encore été prouvée ; les cellules hypophysaires produisant la prolactine seraient donc libérées d'une inhibition hypothalamique constante, qui serait à l'origine des taux de base légèrement élevés sans altérer la réponse des cellules au TRF.

Nous aimerions insister sur la différence quantitative frappante de l'augmentation de la prolactine après TRF entre les hypothyroïdies primaires et les insuffisances hypothalamo-hypophysaires. Ces résultats renforcent l'hypothèse que la sécrétion augmentée de prolactine dans l'hypothyroïdie primaire est surtout en rapport avec une augmentation du TRF et non avec une diminution du PIF.

Les malades avec une insuffisance hypophysaire secondaire à une tumeur représentent un groupe hétérogène, dans lequel on peut trouver aussi bien une lésion hypothalamique qu'une lésion hypophysaire : les cellules sécrétant la TSH et la prolactine peuvent être détruites, la tige pituitaire peut être comprimée ou infiltrée et finalement l'hypothalamus peut être infiltré également. Une compression de la tige et une destruction au niveau de l'hypothalamus pourraient résulter en une sécrétion augmentée de prolactine par diminution du PIF et une sécrétion diminuée de TSH par une diminution de TRF. Chez nos malades après hypophysectomie, les taux de prolactine et de TSH étaient bas ou non mesurables, ce qui indiquait si l'hypophysectomie était totale ou partielle.

Nous concluons qu'un taux basal élevé de prolactine n'est pas rare chez l'enfant avec une hypothyroïdie primaire, contrairement à ce qui a été observé chez l'adulte. Nos résultats soutiennent l'hypothèse que le TRF et la sensibilité de l'hypophyse au TRF sont augmentés dans cette maladie.

INTRODUCTION

The association of primary hypothyroidism and galactorrhea is a well recognized syndrome (1,2,3,4,5,6) in adults and children and one of the links in the chain of clinical evidence which suggested that the human pituitary gland contains a separate prolactin distinct from human growth hormone. In this syndrome an increase in prolactin secretion has been postulated (1,2,3,5) and demonstrated in women with primary hypothyroidism, amenorrhea and galactorrhea (4) and recently in two children with primary hypothyroidism, precocious puberty and galactorrhea (6). This increase in prolactin secretion found its explanation when Tashjian discovered that TRF stimulates both prolactin and TSH secretion in vitro (7). Since then, this has been confirmed in man (8,9,10,11,12) and many attempts have been made to find the physiological regulatory mechanism of prolactin secretion and to clarify its interrelationship with TSH secretion and thyroid hormone levels (13,14,15). At present there is more and more evidence that TRF may be a physiological stimulus of prolactin secretion (16,17). In addition, prolactin secretion is probably under tonic inhibition by a hypothetical hypothalamic prolactin release inhibitory factor (PIF) which has been postulated but not yet isolated (18,19). The regulation of TSH secretion is well known : thyroid hormones have a direct negative feedback at the pituitary and modulate the response of the pituitary to TRF (20).

In adults with primary hypothyroidism without galactorrhea high prolactin levels have been a rare finding (2, 21,22). We present here a report of our observations of basal prolactin and TSH levels and the response to TRF in children with primary hypothyroidism without galactorrhea ; they are compared with normal and thyrotoxic children and children with TSH deficiency.

PATIENTS AND METHODS

Plasma prolactin and TSH were studied in 5 groups of children :

I. 32 normal short children, age range 5 6/12 - 16 11/12 years. T_4I was normal in all (3.5 - 9.5 μg%).

II. 20 infants and children, age range 7 1/2 weeks to 15 years with untreated primary hypothyroidism without galactorrhea ; 5 with congenital hypothyroidism (3 with athyreotic cretinism, in 2 as a consequence of dyshormonogenesis) ; 9 with thyroid dysgenesis ; 6 with Hashimoto's thyroiditis. The hypothyroidism was severe and of long duration with T_4I range from 0.3 - 2.0 μg%. Eight were studied after as well as before thyroid replacement therapy had been started.

III. 15 children with idiopathic hypophysiotropic hypothalamic hormone deficiencies (classified as tertiary hypothyroidism), age range 1 10/12 - 21 9/12 years, all of whom had TSH and HGH deficiency, 11 also had ACTH deficiency and one had diabetes insipidus. T_4I range was 0.8 - 3.4 μg%.

IV. 10 children with hypopituitarism caused by a mass lesion, age range 8 5/12 - 21 7/12 years. 9 had craniopharyngioma, one had histiocytosis X. Four were hypothyroid before surgery, 5 were studied after partial or total hypophysectomy. T4I range before treatment was 0.8 - 7.4 μg%.

V. 8 children with thyrotoxicosis, age range 7 4/12 - 17 8/12 years. T_4I range was 10.1 - 13.9 μg%.

We measured plasma prolactin and TSH in all patients. The response to 200 μg intravenous TRF was determined in 6 patients with untreated primary hypothyroidism and in 2 patients with untreated thyrotoxicosis. They were compared to the response of 13 normal children and 13 children with idiopathic hypothalamic hypopituitarism previously reported (9).

Plasma prolactin was measured by a heterologous radioimmunoassay technique (23) which uses human prolactin (Lewis) as a standard and as tracer an

antiovine prolactin serum which crossreacts completely with human prolactin ; the levels of plasma prolactin measured by this method or with a homologous assay are identical. Plasma TSH was measured by the method described by Costom et al (24). T_4I was measured by the Murphy-Pattee method. Synthetic TRF was kindly supplied by Dr. Roger Guillemin of the Salk Institute, La Jolla, California.

Statistical analysis was performed using student's t-test for paired and unpaired data and the method of least squares for regression. Values < 1 have been considered as 1, and results are presented in mean $\pm$ SE.

RESULTS

Prolactin and TSH :

The baseline levels are shown in Table 1 and Fig. 1. In Group 1 (normal children) the prolactin value of only one patient was above 15 ng/ml and there was no significant difference between boys and girls. Eight of the 20 patients with primary hypothyroidism (Group II) had plasma prolactin values above 22 ng/ml (normal range : 1-21.7 ng/ml)*, Table II. Mean plasma prolactin levels in both Group II and III children were significantly elevated above normal (Table III). When children with identical T_4I values were compared, the mean plasma prolactin levels were significantly higher in Group II than in Group III children (idiopathic hypothalamic hypopituitarism or tertiary hypothyroidism) : $p < 0.02$. They were also significantly higher in Group IV children (hypopituitarism associated with a mass lesion) than in normal children, ($p < 0.02$) but there was no significant difference between normal (Group I) and thyrotoxic (Group V) children.

Plasma TSH was significantly higher in primary hypothyroid children (Fig. 2) when compared with all other groups (p from < 0.02 to < 0.05). Log transformation of the data was used to compare plasma TSH of normal and primary hypothyroid children ($p < 0.001$). There was a significant correlation between plasma prolactin and TSH ($r = 0.708$, $p < 0.001$, see Fig. 3).

* the high levels were unrelated to the etiology of the primary hypothyroidism, or to age or sex.

Table IV depicts the plasma prolactin levels in the 8 primary hypothyroid patients who were studied after thyroid replacement therapy had been started. In 4 of 8 patients who had elevated basal levels, plasma prolactin fell significantly with treatment. In children with hypopituitarism associated with a mass lesion, who were studied after total or partial hypophysectomy, plasma prolactin was unmeasurable in all but one case (Table V).

TRF-stimulation :(Fig. 4 and 5)

a) primary hypothyroidism : 6 children were studied : four had an augmented plasma prolactin response to TRF, two of these patients had basal prolactin levels above 22 ng/ml. Two others, starting from normal basal levels, had a normal response. The mean prolactin level before TRF was 17.5 $\pm$ 4.1 ng/ml, the mean peak was 68.3 $\pm$ 13.7 ng/ml and at 120 minutes the mean plasma prolactin was 26.1 $\pm$ 5.3 ng/ml. All 6 had an augmented TSH-response to TRF with a mean peak of 1173 $\pm$ 175 μU/ml, starting from a mean basal level of 559 $\pm$ 290 μU/ml. At 120 minutes the mean TSH was 748 $\pm$ 309 μU/ml. The mean prolactin peak occurred at 20 minutes, the maximal TSH-value was attained at 45 minutes, but there was only a slight rise between 20 and 45 minutes.

b) thyrotoxicosis : two patients were studied, who had both a blunted plasma prolactin response to TRF. Plasma prolactin increased from 5.1 and 5.8 ng/ml to peak levels of 15 and 16.2 ng/ml at 10 minutes and dropped to 7.2 and 4.7 ng/ml at 120 minutes. No rise in plasma TSH was demonstrated. The plasma prolactin response to TRF in normal children, which has previously been described (9) consists in a 4-fold increase above the basal level. At 120 minutes mean plasma prolactin is still slightly elevated. There is also a 4-fold increase in plasma TSH between 20 and 30 minutes.

In idiopathic hypothalamic hypopituitarism (9), the plasma prolactin rise is comparable to that of the normal children ; however the plasma TSH-peak is attained only at 45 minutes but normal quantitatively and is sustained until 120 minutes.

DISCUSSION

Forty percent of the patients with untreated primary hypothyroidism had prolactin values above 22 ng/ml, but the clinical picture was no different from the other children in this group who had normal values. The high levels were unrelated to the etiology of the primary hypothyroidism, or to age or sex.

It had been postulated that in primary hypothyroidism the sexual maturation is advanced and not retarded when compared with bone age instead of chronological age and that the high prolactin levels may stimulate especially FSH, but also LH-secretion (25). We have observed no clinical difference in the sexual maturation of patients with elevated basal prolactin levels in comparison to those with normal values. One girl with a basal prolactin of 30.5 ng/ml was in puberty but menarchy had not yet occurred. However, we did not measure gonadotrophins in these patients. Despite high basal prolactin levels none of our patients had galactorrhea. The clinical evidence indicates that high prolactin levels lead to galactorrhea probably only in the presence of a previous estrogen effect on the breast ; in women with primary hypothyroidism, amenorrhea and galactorrhea, the onset is often in the postpartum period or after contraceptive therapy (1,2,3,4),all reported children have precocious puberty (5,6).

There was a significant correlation between prolactin and TSH suggesting that the increased prolactin secretion as well as the increased TSH secretion in the primary hypothyroid patients are TRF mediated. The elevated plasma prolactin levels in these patients may be a consequence of both increased TRF secretion and an increased sensitivity of the pituitary to TRF (Fig. 6b). Until TRF can be measured directly, we have no proof for this hypothesis.

The lactotroph and the thyrotroph may have a different sensitivity to TRF or to the suppressive effect of thyroid hormone therapy (13,14,15). Plasma TSH was increased in all but plasma prolactin only in 40% of the patients.

With thyroid replacement therapy, the elevated prolactin levels fell to normal in 4 primary hypothyroid patients. In adults with primary hypothyroidism, TSH secretion decreases more rapidly with treatment than prolactin secretion (13, 14, 15). Also the TSH response to TRF was augmented in all tested patients, but the prolactin response was increased in only 4 of 6 patients. On the other hand, basal TSH levels in thyrotoxic patients were suppressed, prolactin levels were normal and there was no TSH response to TRF, but a small rise in plasma prolactin.

The mean plasma prolactin level in our patients with idiopathic hypothalamic hypopituitarism was significantly elevated above normal but not significantly lower than in the patients with primary hypothyroidism. However when patients with identical T4I values (between 1 and 2 μg%) were compared, the difference was significant ($p < 0.02$). While the mean TSH response to TRF showed a normal peak but with a delayed and sustained rise, the prolactin response to TRF was normal as shown previously (9). Those patients with hypophysiotropic hypothalamic hormone deficiency may have increased prolactin secretion as a consequence of decreased secretion of prolactin release inhibitory factor or PIF (Fig. 6 c), which has been postulated but not yet isolated (18,19). This release from hypothalamic inhibition may lead to slightly elevated mean prolactin levels without altering the prolactin response to TRF. The striking quantitative difference in prolactin rise evoked by TRF in primary and tertiary hypothyroidism supports the notion that the increased prolactin secretion in primary hypothyroidism is mainly attributable to increased TRF secretion and not to decreased secretion of PIF.

The patients with hypopituitarism associated with a mass lesion represent a heterogenous group in which both a hypothalamic and a pituitary lesion may be present: there can be destruction of TSH and prolactin producing cells, compression or involvement of the stalk and involvement of the hypothalamus. Both stalk compression and hypothalamic involvement could lead to increased prolactin secretion due to a diminution of PIF and a decreased TSH secretion due to low TRF production (20). After hypophysectomy, plasma prolactin and

TSH were low or undetectable, which confirmed the completeness of the hypophysectomy.

We conclude that high basal prolactin levels in children with primary hypothyroidism are not rare, which is in contrast to the findings in the adults (21, 2, 8). This supports the theory that TRF and the sensitivity of the pituitary to TRF are increased in this disease.

TABLE I.

TSH AND PLASMA PROLACTIN LEVELS IN NORMAL CHILDREN AND VARIOUS FORMS OF THYROID DYSFUNCTION

		Normal Children	Primary Hypothyroidism	Idiopathic Panhypopituitarism with TSH Deficiency	Hypopituitarism with a Mass Lesion	Thyrotoxicosis
PRL ng/ml	Mean ± SEM Range	5.8 ± 0.7 (1 - 21.7)	21.7 ± 3.5 (4.8 - 63.7)	12.7 ± 3.1 (1 - 47.4)	10.2 ± 2.2 (2.6 - 26.3)	5.5 ± 0.8 (2.2 - 9)
TSH μU/ml	Mean ± SEM Range	4.2 ± 1 (1.5 - 11)	637 ± 181 (108 - 3200)	2.4 ± 0.3 (1 - 4)	3.2 ± 0.2 (1 - 3.5)	3.1 ± 0.3 ----
Number of patients		32	20	15	10	8
Age Range		5 1/2- 16 11/12 yrs	7 1/2 wks - 15 yrs	1 10/12 - 21 9/12 yrs	8 5/12 - 21 7/12 yrs	7 4/12 - 17 8/12 yrs
Primary Hypothyroidism		$t = 5.59$ $p \ll 0.001$	----			
Idiopathic Panhypopituitarism /TSH Deficiency		$t = 2.89$ $p < 0.01$	$t = 1.89$ NS			
Hypopituitarism with a Mass Lesion		$t = 2.44$ $p < 0.02$	$t = 2.26$ $p < 0.05$	$t = 0.59$ NS		
Hyperthyroidism		$t = 0.21$ NS	$t = 2.96$ $p < 0.02$	$t = 1.64$ NS	$t = 1.81$ NS	

TABLE II

PATIENTS WITH PRIMARY HYPOTHYROIDISM WITH ELEVATED PLASMA PROLACTIN LEVELS (>22 ng/ml)

	AGE	SEX	DIAGNOSIS	PRL ng/ml	TSH μU/ml	T_4I μg%	SKULL X-RAY
G.G.	10 wks	M	Dyshormonogenesis	44.3	420	1.1	Normal Sella
M.O.	14 3/12 y	F	Thyroid Dysgenesis	30.5	660	1.4	Sella at the upper limit of normal
J.D.	12 y	M	Trisomy 21 Thyroid dysgenesis	63.7	3200	1.4	Markedly enlarged Sella
S.A.	13 1/2 y	F	Hashimoto's Thyroiditis	23.1	142	2.0	Normal Sella
C.N.	2 10/12 y	F	Thyroid Dysgenesis	23	280	1.6	----
D.F.	7 5/12 y	M	Hashimoto's Thyroiditis	52	2600	0.7	Normal Sella
G.S.	15 1/12 y	M	Removal of Ectopic Thyroid	38.9	485	0.3	Normal Sella
A.R.	7 1/2 wks	F	Athyreotic Cretinism	39.1	1059	0.6	----

TABLE III

PLASMA PROLACTIN LEVELS IN PRIMARY HYPOTHYROIDISM

BEFORE AND AFTER INITIATION OF THERAPY

NAME	hPRL ng/ml		DURATION of TREATMENT
	BEFORE THERAPY	AFTER THERAPY	
G.G.	44.3	22.5	9 days
A.R.	39.1	5.1	5 months
J.A.	13	10.9	2 1/2 months
H.R.	12.2	11.5	1 1/2 months
C.J.	18	14	7 months
J.G.	9	3.1	2 1/2 months

TABLE IV

	PRL (ng/ml)	
NAME	BEFORE HYPOPHYSECTOMY	AFTER HYPOPHYSECTOMY
R.C.	7.0	0
C.N.	13.8	0.8
C.L.	16.3	0
D.S.	9.9	6.8
D.Sk.	7.3	0.2

FIGURE I

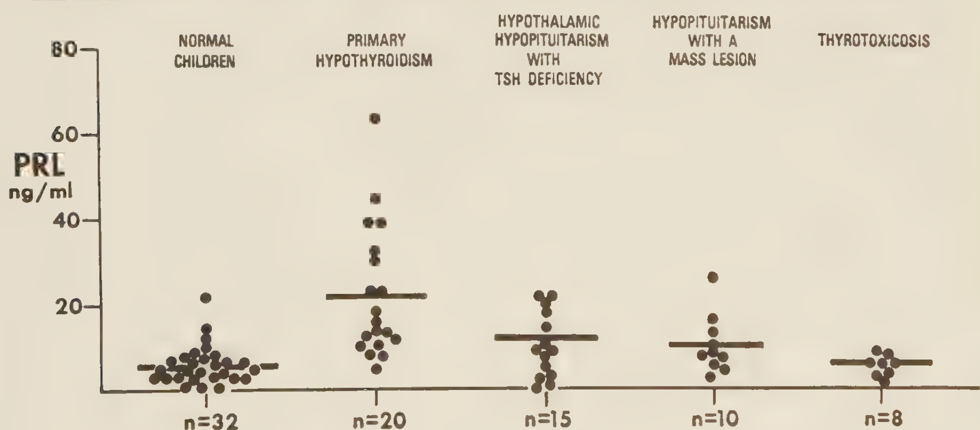


FIGURE 2

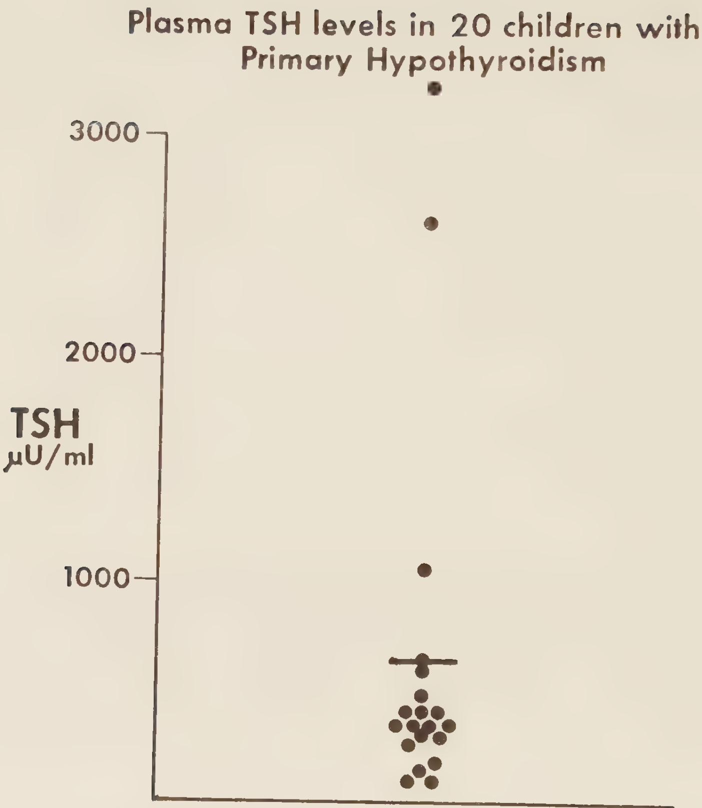

Plasma TSH levels in 20 children with
Primary Hypothyroidism
3000
2000
1000
TSH
µU/ml

FIGURE 3

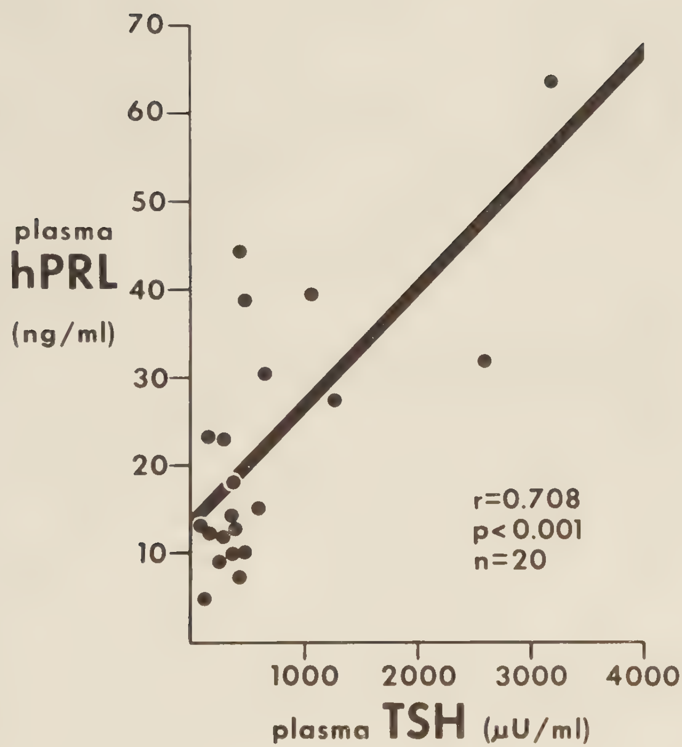

70
60
50
40
30
20
10
plasma
hPRL
(ng/ml)
r=0.708
p< 0.001
n=20
1000
2000
3000
4000
plasma TSH (μU/ml)

FIGURE 4

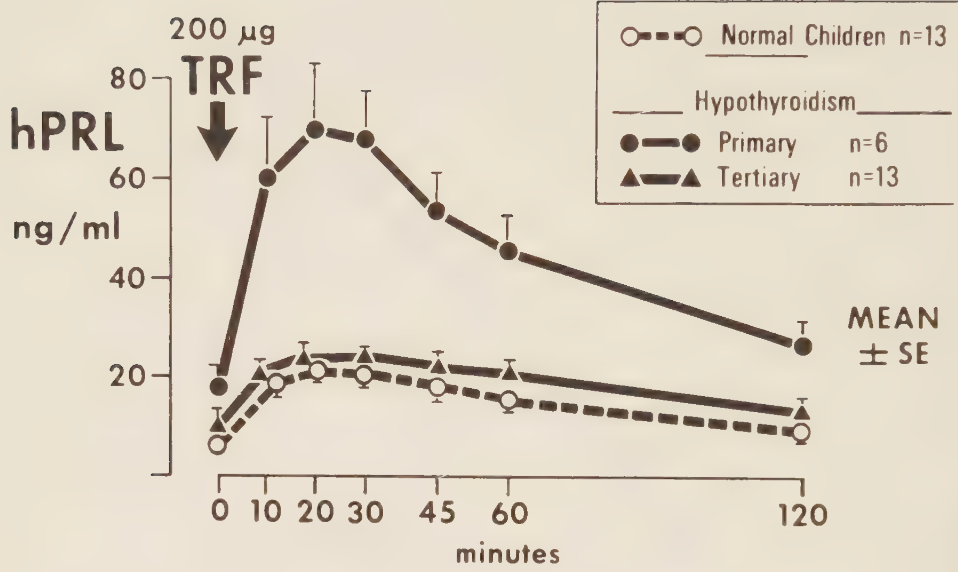

200 µg
TRF
hPRL
ng/ml
80
60
40
20
0 10 20 30 45 60 120
minutes
Normal Children n=13
Hypothyroidism
Primary n=6
Tertiary n=13
MEAN
± SE

FIGURE 5

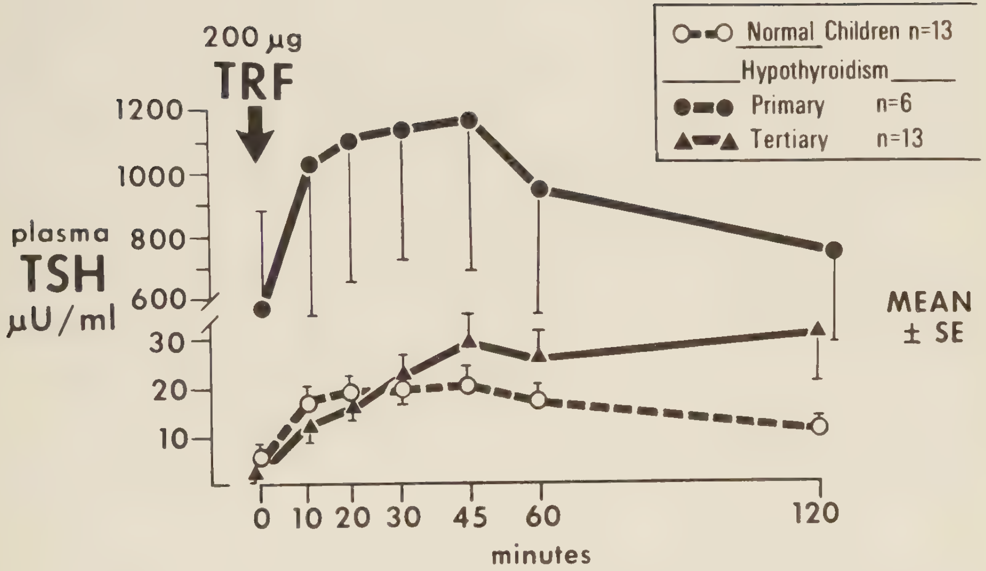
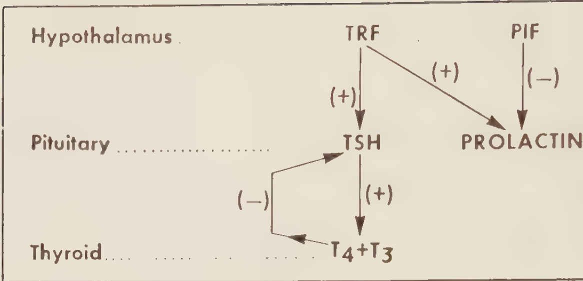
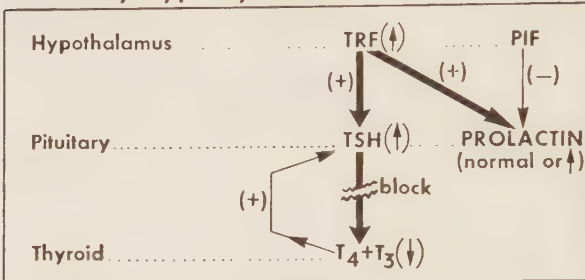

200 μg
TRF
plasma
TSH
μU/ml
1200
1000
800
600
30
20
10
0 10 20 30 45 60 120
minutes
Normal Children n=13
Hypothyroidism
Primary n=6
Tertiary n=13
MEAN
± SE

FIGURE 6

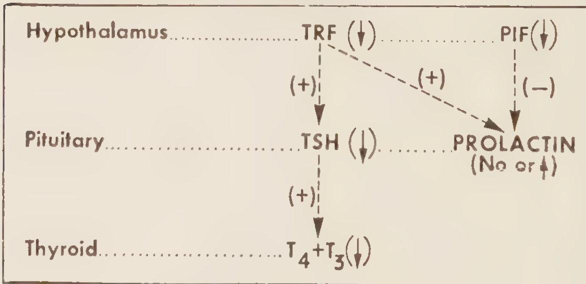
A. Normal



B. Primary Hypothyroidism



C. Tertiary Hypothyroidism



REFERENCES

1. Kinch, R.A.H., Plunkett, E.R., Devlin, M.C. : Postpartum amenorrhea-galactorrhea of hypothyroidism. Am. J. Obstet. Gynecol., Nov. 1969: 766-772.

2. Boroditsky, R.S., Faiman, C.H. : Galactorrhea-amenorrhea due to primary hypothyroidism. Am. J. Obstet. Gynecol., July 1973: 661-665.

3. Ross, F., Nusynowitz, M.L. : A syndrome of primary hypothyroidism, amenorrhea and galactorrhea. J. Clin. Endocrinol. 28, 1968: 591- 595.

4. Edwards, C.R.W., Forsyth, I.A., Besser, G.M. : Amenorrhea, galactorrhea and primary hypothyroidism with high circulating levels of prolactin. Brit. Med. J. 3, 1971 : 462-464.

5. Van Wyk, J.J., Grumbach, M.M. : Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism : an example of hormonal overlap in pituitary feedback. J. Pediat., Sept. 1960: 416-435.

6. Costin, G., Kershmar, A.K., Kogut, M.D., Turkington, R.W. : Prolactin activity in juvenile hypothyroidism and precocious puberty. Pediatrics, 50, No. 6, Dec. 1972 : 881-889.

7. Tashjian, A.H.,Jr., Barowsky, N.J., Jensen, D.K. : Thyrotropin releasing hormone : direct evidence for stimulation of prolactin production by pituitary cells in culture. Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 43, No. 3, 1971 : 516-523.

8. Bowers, C.Y., Friesen, H.G., Hwang, P., Guyda, H.J., Folkers, K. : Prolactin and thyrotropin in man by synthetic pyroglutamil-histidyl-prolinamide. Biochemical and Biophysical Research Communications, vol. 45, No. 4, 1971 : 1033-1041.

9. Kaplan, S.L., Grumbach, M.D., Friesen, H.G., Costom, B.H. : Thyrotropin releasing factor (TRF) effect on secretion of human pituitary prolactin and thyrotropin in children and in idiopathic hypopituitary dwarfism : further evidence of hypophysiotropic hormone deficiencies. J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 35, No. 6, Dec. 1972 : 825-829.

10. Tolis, G., Goldstein, M., Friesen, H.G. : Functional evaluation of prolactin secretion in patients with hypothalamic-pituitary disorders. J. Clin. Invest., vol 52, April 1973 : 783-788.

11. Ormston, B.J., Kilborn, J.R., Garry, R., Amos, J., Hall, R. : Further observations on the effect of synthetic thyrotropin releasing hormone in man. Brit. Med. J. No. 2, 1971 : 199-202.

12. L'Hermite, M., Copinschi, G., Goldstein, J., Vanhealst, L., Leclerq, L., Bruno, O.D., Robyn, C. : Prolactin release after injection of thyrotropin-releasing hormone in man. Lancet, April 1972 : 763-764.

13. Rapoport, B., Refetoff, S., Fang, V.S., Friesen, H.G. : Suppression of Serum thyrotropin (TSH) by L-Dopa in chronic hypothyroidism : interrelationships in the regulation of TSH and prolactin secretion. J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 36, 1973 : 256-262.

14. Refetoff, S., Fang, V.S., Rapoport, B., Friesen, H.G. : Interrelationships in the regulation of TSH and prolactin secretion in man : effects of L-Dopa TRH and thyroid hormone in various combinations. J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 38, 1974 : 450-456.

15. Snyder, P.J., Jacobs, L.S., Utiger, R.D., Daughaday, W.H. : Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone. J. Clin. Invest., vol. 52, Sept. 1973 : 2324-2329.

16. Noel, G.L., Dimond, R.C., Wartofsky, L., Earli, J.M., Frantz, A.G. : Studies of prolactin and TSH secretion by continuous infusion of small amounts of thyrotropin-releasing hormone (TRH). J. Clin. Endocrinol. Metab., vol. 39, No. 1, 1974 : 6-16.

17. Vale, W., Backwell, R., Grant, G., Guillemin, R. : TRF and thyroid hormones on prolactin secretion by rat anterior pituitary cells in vitro. Endocrinology, vol.23, No. 1, 1973 : 26-33.

18. Turkington, R.W., Underwood, L.E., Van Wyk, J.J. : Elevated serum prolactin levels after pituitary-stalk section in man. New Engl. J. Med., vol. 285, No. 13, Sept. 1971 : 707-710.

19. Blackwell, R.E., Guillemin, R. : Hypothalamic control of adenohypophysial secretions. Annu. Rev. Physiol., Vol. 35, 1973 : 357-390.

20. Reichlin, S., Martin, J.B., Mitnick, M.A., Boshans, R.L., Grimm, Y., Bollinger, J., Gordon, J., Malacara, J. : The hypothalamus in pituitary-thyroid regulation. In : Recent Progress in Hormone Research, 1972, p. 229-277.

21. Frantz, A.G. : The regulation of prolactin secretion in humans. In : Frontiers in Neuroendocrinology, 1973, p. 337-372.

22. Frantz, A.G., Kleinberg, D.L., Noel, G.L. : Studies on prolactin in man. In : Recent Progress in Hormone Research, 1972, p. 527-573.

23. Aubert, M.L., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L. : Heterologous radioimmunoassay for plasma human prolactin (hPRL) : values in normal subjects, puberty, pregnancy and in pituitary disorders. Acta Endocrinol., vol. 77, 1974 : 460-476.

24. Costom, B.H., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L. : Effect of thyrotropin-releasing factor on serum thyroid stimulatin hormone. J. Clin. Invest., vol. 50, No.10, 1971 : 2219-2225.

25. Barnes, N.D., Hayles, A.B., Ryan, R.J. : Sexual maturation in juvenile hypothyroidism. Mayo Clinic Proc., vol. 48, Dec. 1973 : 849-856.

Imprimé par Médecine et Hygiène — Genève — Suisse